XIII.

По поводу статьи проф. Н. И. Березнеговскаго «Внутривенный гедоналовый наркозъ» *).

Проф. Н. П. Кравковъ (Спб.).

Не затрагивая въ настоящей замѣткѣ клинической стороны указанной работы проф. Березнеговскаго, я коснусь только ея экспериментальной, фармакологической стороны. Такъ какъ эта статья является какъ бы извлеченіемъ изъ работы, которую авторъ выпустилъ впослѣдствіи, въ видѣ отдѣльной книги, подъ заглавіемъ «Внутривенный наркозъ» (Томскъ, 1913), то я, объективности ради, при разборѣ ея буду имѣть въ виду и эту послѣднюю.

Главнымъ основаніемъ отрицательнаго отношенія проф. Березнеговскаго къ внутривенному гедоналовому наркозу послужили его изслѣдованія дѣйствія гедонала на сердце и на кровяное давленіе.

Для изученія дѣйствія гедонала на изолированное сердце и для сравненія его съ дѣйствіемъ другихъ наркотическихъ веществъ проф. Березнеговскій пропускалъ черезъ сердце подогрѣтый растворъ Ringer-Locke, а затѣмъ прибавлялъ къ раствору тотчасъ надъ канюлей, вставленной въ сердце, 0,1—0,5 куб. см. 0,75% раствора гедонала. Оказалось, что пропорціонально введенной дозѣ гедонала сердечная дѣятельность быстро слабѣетъ, а порою сердце перестаетъ работать совершенно. Для убѣжденія въ этомъ читателя приведены нѣсколько кривыхъ дѣятельности изолированнаго сердца. По мнѣнію проф. Березнеговскаго, его опыты дали результатъ очень близкій къ тому, что было получено Семичевымъ, работавшимъ въ моей лабораторіи. Изъ сопоставленія этихъ опытовъ проф. Березнеговскій приходитъ къ заключенію, что изъ всѣхъ изслѣдованныхъ наркотическихъ веществъ особенно сильное угнетающее дѣйствіе на сердце оказываетъ гедоналъ, который дѣйствуетъ на него лишь немного слабѣе хлороформа.

Только что приведенные результаты изслѣдованія проф. Березнеговскаго надъ изолированнымъ сердцемъ не могутъ считаться правильными уже потому, что способъ введенія яда въ канюлю, вставленную въ аорту, даетъ возможность опредѣлять только характеръ дѣйствія того или другого яда или же, въ крайнемъ случаѣ, даетъ возможность грубо сравнивать силу ихъ дѣйствія. Это потому, что при такихъ условіяхъ ядъ не мо-

*) Хирургич. Архивъ Вельяминова 1913, книга 2-я.

жетъ проходить черезъ сердце въ строго опредѣленной концентраціи, играющей, какъ извѣстно, первостепенную роль при дѣйствіи яда. Для точныхъ изслѣдованій въ этомъ направленіи требуется пропускать черезъ сердце приготовленные заранѣе растворы опредѣленной концентраціи, которые, по желанію, могутъ проходить черезъ сердце опредѣленное время, а затѣмъ могутъ быть отмыты нормальной жидкостью. Такъ именно и дѣлалъ д-ръ Семичевъ, который, вопреки указанному выше проф. Березнеговскимъ сходству въ полученныхъ ими результатахъ, на самомъ дѣлѣ пришелъ совсѣмъ къ другимъ выводамъ относительно дѣйствія гедонала на сердце. Д-ръ Семичевъ на основаніи своихъ многочисленныхъ сравнительныхъ изслѣдованій пришелъ къ слѣдующему заключенію: «дѣйствіе уретана и гедонала характеризуется тѣмъ, что они, хотя и ослабляютъ въ извѣстныхъ разведеніяхъ сокращенія сердца, но зато учащаютъ его ритмъ, чѣмъ уравновѣшиваютъ ослабленіе дѣятельности сердца. Такое дѣйствіе на сердце слѣдуетъ приписать присутствію въ уретанахъ амидной группы, препятствующей парализующему дѣйствію группы наркотической. Въ этомъ отношеніи уретаны оказываютъ на сердце менѣе парализующее дѣйствіе, чѣмъ другія наркотическія, въ особенности содержащія хлоръ, какъ хлороформъ, хлоралъ-гидратъ. Уретаны имѣютъ преимущество предъ другими снотворными и потому, что послѣ нихъ сердце быстрѣе возвращается къ нормальной дѣятельности и въ этомъ отношеніи даже превосходятъ вероналъ, который содержитъ не амидную (NH_2), а имидную (NH) группу». Такимъ образомъ, д-ръ Семичевъ пришелъ къ совершенно другимъ, а не сходнымъ съ проф. Березнеговскимъ, выводамъ относительно дѣйствія гедонала на сердце. Что касается приведенныхъ проф. Березнеговскимъ кривыхъ дѣятельности сердца подъ вліяніемъ гедонала, то онѣ настолько неудовлетворительны (дѣятельность сердца неровная, аритмирующая какъ при нормѣ, такъ и при ядѣ), что, пожалуй, внушаютъ сомнѣніе въ достаточной подготовленности автора къ изслѣдованіямъ на изолированномъ сердцѣ, и это тѣмъ болѣе, что, вѣдь, въ работахъ, обыкновенно, приводятся наилучшія типичныя кривыя. На основаніи изслѣдованій на изолированномъ сердцѣ, проф. Березнеговскій не согласенъ съ выводами д-ра Лампсакова, который, на основаніи опытовъ съ прижатіемъ аорты, полагаетъ, что гедоналъ, парализуя сосудодвигательный центръ, возбуждаетъ дѣятельность мышцы сердца (амидная группа). Авторъ полагаетъ, что опыты съ прижатіемъ аорты допускаютъ сравнительно широкое толкованіе, такъ какъ иннервація сердца при этомъ остается ненарушенной. Но какое именно «широкое толкованіе», объ этомъ проф. Березнеговскій умалчиваетъ, а между тѣмъ намъ, фармакологамъ, это было бы интересно, такъ какъ, чѣмъ бы ни объяснялъ авторъ неослабной способности сердца при гедоналѣ повышать кровяное давленіе при прижатіи аорты, это все-таки пришлось бы признать за несомнѣнный критерій жезнеспособности нервно-мышечнаго прибора сердца. При этомъ необходимо отмѣтить, что проф. Березнегов-

скій, разбирая вопросъ о дѣйствіи гедонала на сердце, обнаруживаетъ, что явно не усвоилъ себѣ того, въ какомъ смыслѣ принимается такъ наз. «возбуждающее» дѣйствіе уретановъ на сердце. Онъ даже выводитъ заключеніе изъ опытовъ Лампсакова, что «дѣйствіе гедонала на сосудодвигательный центръ и сердце прямо противоположно. Первый угнетается и даже парализуется, второе возбуждается. Объясняется это тѣмъ, что въ составъ гедонала входятъ двѣ различныхъ по дѣйствію группы, изъ которыхъ одна болѣе дѣйствуетъ на сосудистый центръ (пропилъ), другая—на мышцу сердца». Дѣйствительно, если принять такое умозаключеніе проф. Березнеговскаго, курьезнымъ веществомъ оказался бы гедоналъ, одна группа котораго дѣйствуетъ на дыхательный центръ, а другая на сердце и притомъ еще противоположно. Въ дѣйствительности, фармакологія уретановъ учитъ не тому. Къ большому, несравнимому съ другими наркотическими, фармакологическому преимуществу уретановъ она относитъ содержаніе въ нихъ амидной группы, которая, дѣйствуя противоположно группѣ наркотической (т. е. этила, пропила и проч.), не даетъ возможности проявляться парализующему дѣйствію послѣдней въ такой степени, какъ при другихъ веществахъ, не содержащихъ амидной группы. И это, конечно, касается не только одного сердца, но и дыхательнаго и др. центровъ и проч. Уретаны, такимъ образомъ, по своему дѣйствію на организмъ раздѣляютъ основныя характерныя свойства наркотическихъ жирнаго ряда вообще, т. е. парализуютъ дѣятельность центральной нервной системы и сердца и потому и находятся съ ними въ одной фармакологической группѣ (иначе они въ ней и не были бы!); но возбуждающее дѣйствіе амидной группы въ уретанахъ значительно умѣряетъ парализующее дѣйствіе наркотической группы и въ этомъ ихъ огромное преимущество и относительная безвредность передъ другими наркотическими веществами. Изъ этого ясно, что здѣсь дѣло идетъ о возбуждающемъ дѣйствіи амидной группы въ гедоналѣ, а не о самомъ гедоналѣ, какъ таковомъ, ибо если бы онъ возбуждалъ, то не могъ бы быть и наркотическимъ и принадлежалъ бы скорѣе къ группѣ аммiачныхъ соединеній (напр., на подобіе триметилъ-амина). Нужно думать, что указанное антагонистическое дѣйствіе амидной группы по отношенію къ наркотической въ уретанахъ въ живомъ организмѣ еще болѣе рѣзко проявляется, такъ какъ они въ числѣ промежуточныхъ продуктовъ своего сгоранія до мочевины образуютъ амміачныя производныя *). Конечно, такого значительнаго антагонистическаго дѣйствія уретаны не могутъ проявить на изолированномъ сердцѣ, черезъ которое они проходятъ, не подвергаясь такому измѣненію, какъ въ живомъ организмѣ.

Итакъ, мы видимъ, что въ фармакологіи нѣтъ рѣчи о какомъ-то возбуждающемъ (напр., на подобіе коффеина, дигиталина и т. п.) дѣйствіи гедонала на сердце, а говорится только о поддержкѣ его дѣятельности бла-

*) О фармакологіи уретановъ см. мою «Фармакологію», 1913 г. или мою статью «О внутривенномъ гедоналовомъ наркозѣ» Р. Врачъ 1910, № 12.

годаря амидной группѣ. Что же касается наблюдающагося зачастую хирургами при внутривенномъ введеніи гедонала улучшенія и усиленія дѣятельности сердца, въ особенности у субъектовъ слабыхъ, истощенныхъ, потерявшихъ много крови и т. п., то это, конечно, слѣдуетъ приписывать не возбуждающему дѣйствію гедонала, а главнымъ образомъ солевому раствору, вводимому вмѣстѣ съ нимъ въ кровь.

Переходимъ къ опытамъ проф. Березнеговскаго съ кровянымъ давленіемъ. Авторъ указываетъ, что въ его опытахъ величина паденія кровяного давленія падала въ зависимости отъ введенной дозы гедонала отъ 10 mm. до 222 mm. и въ среднемъ (?) равнялась 53,1 mm. Авторъ приходитъ къ совершенно понятному и безусловно вѣрному выводу, что величина паденія давленія зависитъ какъ отъ количества введеннаго гедонала, такъ и отъ скорости его введенія. Поэтому проф. Березнеговскій совершенно логично указываетъ на то, что «необходимо обращать вниманіе не только на то, сколько раствора вливается въ минуту, но и на то, насколько равномѣрна струя, при помощи которой данное количество вводится въ вену». Но тутъ проф. Березнеговскій вдругъ дѣлаетъ неожиданное дополненіе, что «необходимо отмѣтить тотъ фактъ, что паденіе кровяного давленія при гедоналовомъ наркозѣ происходитъ очень быстро» и это иллюстрируется двумя приведенными кривыми. Такъ какъ въ разбираемой статьѣ проф. Березнеговскій не приводитъ ни одного протокола своихъ опытовъ, то для того, чтобы разобраться въ непонятныхъ для меня выводахъ, я обратился къ книгѣ автора «Внутривенный наркозъ», гдѣ имѣются и протоколы опытовъ. Но тутъ я встрѣтилъ настолько необычное для экспериментатора изложеніе, что я во многомъ разобраться никакъ не могъ и долженъ былъ приводимыя авторомъ данныя какъ бы расшифровывать, причемъ убѣдился, что растворъ гедонала вводился безъ всякой системы и планомѣрности, въ различномъ количествѣ и съ неравномѣрной скоростью. Возьмемъ хотя бы опытъ № 27. Первое вливаніе 50 куб. см. раствора въ продолженіе 12 секундъ, второе—50 куб. см. въ продолженіе 10 секундъ, третье—50 куб. см. въ продолженіе 1 м. 55 сек. и т. д. Переводя это на единицу времени, мы получимъ, что быстрота вливанія въ одну минуту первый разъ равнялась 250 куб. см., второй разъ—300 куб. см., третій—около 33 куб. см. и такъ до конца опыта. Ясно для каждаго, что такое безсистемное отравленіе животнаго далеко отъ того, что наблюдается при практикуемомъ внутривенномъ гедоналовомъ наркозѣ у человѣка, гдѣ указанное введеніе гедонала было бы прямымъ преступленіемъ. То, что сказано относительно опыта № 27, то касается и всѣхъ другихъ протоколовъ, но разобрать ихъ здѣсь, по указаннымъ выше причинамъ, было бы очень трудно.

Въ заключеніе обзора данныхъ о дѣятельности сердца и о кровяномъ давленіи при гедоналѣ не могу не остановиться на мнѣніи проф. Березнеговскаго относительно учащенія пульса, наблюдаемаго при гедоналовомъ наркозѣ. По мнѣнію автора, «учащеніе пульса въ данномъ слу-

чаѣ является реакціей со стороны сердца на пониженіе кровяного давленія. Поэтому на основаніи учащенія пульса нельзя судить о хорошемъ состояніи кровяного давленія». Напрасно проф. Березнеговскій пытается объяснять то, что въ фармакологіи считается установленнымъ относительно механизма учащенія сердцебіеній при наркотическихъ веществахъ жирнаго ряда, вообще, и въ частности при гедоналѣ: оно является послѣдствіемъ компенсаторнаго ускоренія сердцебіеній при параличѣ сосудодвигательнаго центра и можетъ наблюдаться какъ при неизмѣненномъ, такъ и при пониженномъ кровяномъ давленіи въ зависимости отъ того, какія части этого центра парализованы (напр., при расширеніи только поверхностныхъ сосудовъ или же при расширеніи всѣхъ сосудовъ тѣла). Поэтому странно судитъ о состояніи кровяного давленія только по учащенію пульса и говорить, что «учащеніе пульса свидѣтельствуетъ о паденіи кровяного давленія». Такой анализъ явленій съ фармакологической точки зрѣнія недопустимъ.

Переходимъ къ патолого-анатомическимъ измѣненіямъ въ органахъ, найденнымъ проф. Березнеговскимъ при гедоналовомъ наркозѣ. Глядя только на многочисленныя микроскопическія картины измѣненій въ печени, почкахъ, сердцѣ, легкихъ и др. органовъ, можно было бы прямо поражаться, какъ хирурги осмѣливаются примѣнять такое ядовитое вещество какъ гедоналъ, тѣмъ болѣе что проф. Березнеговскій указанныя измѣненія въ органахъ констатировалъ во всѣхъ случаяхъ. Но, какъ указано выше, авторъ наркотизировалъ животныхъ, далеко не соблюдая необходимыхъ предосторожностей, не поддерживалъ наркоза на должной высотѣ, а безсистемно и larga manu скорѣе отравлялъ ихъ гедоналомъ. Въ половинѣ случаевъ и самъ авторъ указываетъ, что животнымъ вводилась смертельная доза гедонала, а въ другой половинѣ «животныя переносили введенную имъ дозу наркотическаго вещества и были убиты позже для микроскопическаго изслѣдованія органовъ». Но, если животныя и «переносили» введенную имъ дозу яда, то, понятно, это еще не обозначаетъ, что эта доза для нихъ не была токсическая и даже близкая къ летальной, ибо и въ этихъ случаяхъ животное можетъ отъ нея оправиться. А что при такихъ условіяхъ гедоналъ, какъ и другіе наркотическіе яды жирнаго ряда, можетъ вызывать патологическія измѣненія въ различныхъ органахъ,—въ этомъ едва ли можно сомнѣваться. Еще болѣе обезцѣниваются эти изслѣдованія проф. Березнеговскаго тѣмъ, что авторъ не поставилъ ни одного контрольнаго опыта съ введеніемъ одного только солевого раствора и тѣмъ не оттѣнилъ, какія именно измѣненія въ органахъ вызваны самимъ гедоналомъ. Кромѣ того, вездѣ говорится, что собака была убита для микроскопическихъ изслѣдованій органовъ, но какъ именно убита (пораненіемъ мозга, задушеніемъ, кровопусканіемъ и проч.), объ этомъ не говорится ни слова, а между тѣмъ при оцѣнкѣ патолого-анатомическихъ измѣненій въ органахъ это имѣетъ, несомнѣнно, существенное значеніе.

Въ связь съ токсическимъ дѣйствіемъ гедонала на организмъ проф. Березнеговскій ставитъ найденное имъ уменьшеніе стойкости красныхъ кровяныхъ тѣлецъ, уменьшеніе мочеотдѣленія, усиленный распадъ нервной ткани (по коэффиціенту Zülzer'а), измѣненіе кріоскопическихъ свойствъ мочи (по Koranyi), измѣненіе молекулярнаго діуреза (по Claude-Baltazard'у), ослабленіе процессовъ окисленія (по Пелю) и проч. Но эти данныя проф. Березнеговскаго едва ли заслуживаютъ серьезныхъ возраженій, такъ какъ, при всей условности и даже шаткости указанныхъ опредѣленій, нельзя, напр., сравнивать процессы мочеотдѣленія или обмѣна веществъ у больного до наркоза и послѣ наркоза и найденныя измѣненія ставить въ связь съ дѣйствіемъ гедонала: условія положенія больного, его пищевой діэты и проч. до наркоза и послѣ него настолько различны, что не могутъ сами по себѣ не отражаться существеннымъ образомъ на этихъ процессахъ. Кромѣ того, на этомъ не можетъ не отражаться и введеніе въ кровь физіологическаго раствора соли.

Въ заключеніе обзора изслѣдованій проф. Березнеговскаго не могу нѣсколько не остановиться на его слишкомъ смѣломъ, но недостаточно обоснованномъ отношеніи къ фармакологіи. Такова странная съ химической и физіологической точки зрѣнія попытка автора классифицировать наркотическія вещества на вещества галоиднаго ряда (хлороформъ, хлоралъ-гидратъ и т. под.) и жирнаго ряда (эфиръ, уретанъ и проч.), какъ будто первыя вещества не жирнаго ряда. Приводя характеристику уретана, проф. Березнеговскій говоритъ, что «препятствіемъ введенію этого препарата въ практику являлась его незначительная наркотическая сила; лягушку, напр., нужно буквально набальзамировать уретаномъ, чтобы проявилось снотворное дѣйствіе». Такая неблагопріятная оцѣнка снотворнаго дѣйствія уретана проф. Березнеговскимъ совершенно извращаетъ, и безъ достаточнаго основанія, совсѣмъ другую его характеристику проф. Schmiedeberg'омъ, который говоритъ, что лягушки совершенно оправляются даже отъ длительнаго глубокаго наркоза, вызываемаго огромными дозами уретана, и что ихъ едва ли возможно убить уретаномъ, если только буквально не набальзамировать ихъ этимъ веществомъ. (Nach 36—48 Stunden tritt auch aus diesem Zustand gewöhnlich vollständige Erholungein, ja es ist kaum möglich, einen Frosch durch das Urethan zu tödten, ohne ihn förmlich mit der Substanz einzubalsamiren»)*). Какъ мы видимъ, большое преимущество уретана передъ другими снотворными, его относительная безвредность, въ передачѣ проф. Березнеговскаго какъ бы превратилась въ его большой недостатокъ. Далѣе, по указанію проф. Березнеговскаго, «дѣйствіе наркотическихъ веществъ объясняется ихъ химическимъ сродствомъ съ веществомъ мозга (Bürker)». Опять недоразумѣніе:

---

*) Schmiedeberg. Arch. f. experim. Patholog. u. Pharmakol. 1886. Bd. 20. стр. 208.

нигдѣ ни Bürker, ни его предшественники Overton, H. Meyer и Verworn, представившіе новыя теоріи наркоза, не говорятъ о химическомъ сродствѣ, а рѣчь идетъ о такъ наз. механическомъ сродствѣ къ липоидамъ нервныхъ клѣтокъ (mechanische Affinität) *). Химическая формула гедонала извращена и т. д. и т. д. Можно было бы еще указать на массу подобныхъ недочетовъ въ работѣ проф. Березнеговскаго, но, я думаю, и приведенныхъ достаточно.

Въ заключеніе всего скажу, что, при всѣхъ указанныхъ крупныхъ недостаткахъ, работа проф. Березнеговскаго весьма поучительна, въ томъ отношеніи, что указываетъ, какъ именно не слѣдуетъ вести гедоналоваго наркоза.

---

*) Краткое изложеніе теоріи наркоза см. мою «Фармакологію», 1913 г.